

199900499A(8冊)

抗HIV治療ガイドライン

(Version 2.0)

平成11年度厚生省科学研究費補助金研究課題
「日本におけるHIV診療支援ネットワークの確立に関する研究」班

分担研究者 岩本愛吉 (東京大学)

研究協力者 味澤 篤 (都立駒込病院)

岡 慎一 (国立国際医療センター)

白阪琢磨 (国立大阪病院)

満屋裕明 (熊本大学)

もくじ

A. まえがき	4
B. HIV感染症の病態と抗HIV療法の考え方	5
1. HIV感染症の病態	
2. 抗HIV療法の目的	
C. 抗HIV薬とその作用機序	6
1. はじめに	
2. HIVの増殖と抗HIV薬の標的	
3. ヌクレオシド系逆転写阻害薬：AZT、ddC、ddI、d4T、3TC、ABC	
4. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬：NVP、EFV、DLV	
5. HIVプロテアーゼ阻害薬：SQV、RTV、IDV、NFV、APV	
D. 抗HIV薬の併用療法（成人）	9
1. 治療の原則	
2. 治療ガイドライン	
1) いつ治療を開始するか	
2) どういう組合せで開始するか	
3) 投与量・投与方法について	
4) どのように経過観察するか	
E. 治療効果の喪失と薬剤の変更	17
1. はじめに	
2. どういう時に治療薬の変更を考慮するか	
1) 治療が不十分かどうかの判定	
2) 治療が不十分と考えた場合の注意点	
3. 薬剤の変更	
1) 薬剤変更時の選択肢	
2) 薬剤耐性の考え方	
F. 抗HIV薬の副作用とその対策	22
1. はじめに	
2. ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の副作用とその対策	
1) AZT 2) d4T 3) ddI 4) ddC 5) 3TC 6) ABC	
3. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の副作用とその対策	
1) NVP 2) EFV 3) DLV	
4. HIVプロテアーゼ阻害薬の副作用とその対策	
1) IDV 2) RTV 3) SQV 4) NFV 5) APV	
5. 副作用が発現した時どのように抗HIV薬を中止するか	

G. 急性HIV感染症とその治療	31
1. 潜伏期	
2. 臨床症状および検査所見	
3. 診断	
4. 臨床経過	
5. 治療	
6. 治療薬の選択	
7. 治療期間	
H. 妊婦における抗HIV治療	33
1. AZTによる母児感染予防	
2. ケースに応じた妊婦の治療と母児感染予防	
I. 小児、少年期における抗HIV療法	35
1. 小児における抗HIV療法	
1) 小児におけるHIV感染の診断と経過のモニター	
2) 抗HIV療法の開始時期	
3) 初期治療の内容	
4) 抗HIV療法の変更	
2. 少年期における抗HIV療法	
J. HIVの針刺し事故後の予防投与	39
1. はじめに	
2. 針刺し事故による医療従事者のHIV感染の危険性	
3. CDC勧告1996年度版	
4. CDC勧告を受けてのスターターキット	
5. CDC勧告1998年度改訂版	
6. 今後の対応	
K. 文献	42
L. クイックリファランス	45
1. 抗HIV治療開始の判断 (図L-1)	
2. 抗HIV治療開始の基準 (表L-1)	
3. 初回治療における抗HIV薬の組合せ (表L-2)	
4. 抗HIV薬リスト (逆転写酵素阻害剤) (表L-3)	
5. 抗HIV薬リスト (プロテアーゼ阻害剤) (表L-4)	
6. 薬物相互作用 (表L-5)	
7. 薬剤耐性のHIVに最もよく認められるアミノ酸変異 (図L-2)	
M. あとがき	51

A. まえがき

HIV感染症の治療に関する情報のほとんどを欧米に依存しているのが我が国の現状である。サンフランシスコやニューヨークには日本全体の数倍に当たるHIV感染者がいることを考えると、これも当然の結果と言える。本ガイドラインも米国のDepartment of Health & Human Servicesなど、外国のガイドラインに大きく準拠している。しかしながら、できる限り正確にしかもわかりやすく、臨床成績の結果や考え方を伝えるようにしたつもりである。薬剤の服用量・吸収・代謝・排泄の人種差や流行しているHIVのサブタイプの差など、我が国には我が国独自の問題点がある。平成10年度の厚生省科学研究費「我が国におけるHIV診療ガイドラインの開発に関する研究」により平成10年度版「抗HIV治療ガイドライン」が策定され、冊子やCD-ROMの形で全国の拠点病院や都道府県の担当部署などに配布された。急速に変化するHIV治療の現場に対応するために、改訂版の策定が必要と考えた。平成11年度は独立した班研究としては成立しなかったが、「日本におけるHIV診療支援ネットワークの確立に関する研究」班（秋山昌範班長）に分担研究者と加えていただき、この改訂版を作成する事ができた。本ガイドラインが、我が国でHIV診療に携わる医療従事者の方の一助となれば幸いである。

本ガイドラインは、我が国のHIV診療の専門家により作成された。名前を挙げさせていただいた方以外にも、貴重なご意見を頂いた方がある。この場をかりて厚く御礼申し上げます。

このガイドラインは、以下の点に留意して活用していただきたい。

1. 巻末にクイックリファランスを用意し、抗HIV療法を行う際のエッセンスを掲載した。
2. 薬剤名は、できる限り商品名と一般名、略称を併記するようにしたが、文中には略称だけで記載されている場所もある。不明の場合は、クイックリファランスの表を参照されたい。

B. HIV感染症の病態と抗HIV療法の考え方

インフルエンザのようなウイルス感染症では、急性感染症状を起こした後、ウイルスは急速にからだから排除されてしまう。単純ヘルペスウイルスのようなウイルス感染症では、いったん感染するとウイルスは体の中に存在しつづけるが、ウイルスが増殖するのは症状の出る時期であり、無症状の時にはウイルスは全く増殖せず、潜伏感染の状態にある。このようなウイルス感染症では、症状を目安に治療を行うのが一般的である。一方HIVは、ひとたび感染するとヒトのからだの中で非常に勢いで、しかも持続的に増殖するウイルスである。無症状であっても治療をしなければ、次第に免疫系が破壊され重症の免疫不全となる。抗HIV薬の服用により、ウイルスの増殖を持続的に抑制するのが治療の目的であるが、その前にHIV感染症の自然経過がどのようなものであるか、理解しておく必要がある。

1. HIV感染症の病態

HIVは主としてCD4陽性Tリンパ球とマクロファージ系統の細胞に感染するレトロウイルスである。初感染したHIVは主としてリンパ節の中で急速に増殖し、感染後1~2週の間には $1 \times 10^6/\text{ml}$ を越えるウイルス血症を呈する。約半数の患者は、この時期に発熱や発疹、リンパ節腫脹などの症状を呈するといわれている。HIVに対して特異的な免疫応答が立ち上がってくると、ウイルスは急速に血中から排除されるが、完全排除には至らない。やがて活発に増殖するウイルスとそれを抑え込もうとする免疫系が拮抗し、慢性感染状態となる。

慢性感染状態における血漿中のウイルス量は、個体差が大きいものの、個人個人では比較的安定した値に保たれる。この値をウイルス学的「セットポイント」と呼び、通常血漿中のHIVのRNAコピー数で表す¹⁾。血漿中のHIV RNA量と患者の予後との間に強い逆相関があり、セットポイントは臨床的に極めて重要な数値となった²⁾。

患者の免疫機構とHIVが拮抗した状態は、平均10年くらい持続する(図B-1)。この間、感染者はほとんど症状なく経過する(無症候期)。しかし、無症候期の間にも次第にウイルス優位の状態となり、HIVの主要な標的細胞であるCD4陽性Tリンパ球は、ゆっくりと減少していく。一方、血漿中のウイルス量は増加する。CD4陽性Tリンパ球は正常な免疫能を維持するために極めて重要な細胞であり、その数が $200/\mu\text{l}$ を下回るようになると、細胞性免疫不全の状態が著しくなり、種々の日和見疾患を併発しやすくなる。この状態が後天性免

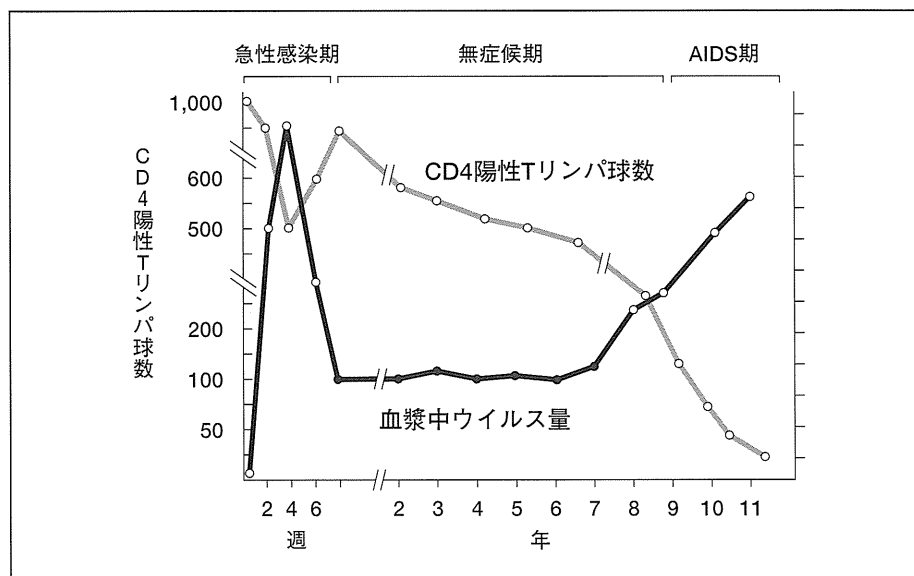
疫不全症候群 (Acquired Immunodeficiency Syndrome: AIDS) である。どのような日和見疾患に罹患するかによって異なるが、治療を受けなかった場合、AIDS発症後死亡に至るまでの期間は、おおよそ2年程度であるとされている。

以上のように、HIV感染症は大きく3つの病期(急性感染期・無症候期・AIDS期)に分けることができる。急性感染期とAIDS期の長さには比較的個体差が少なく、無症候期の長さに大きな個体差がある。急性感染期に発見される患者が少ないことを考えると、無症候期を如何にコントロールするかということが予後と密接に関係する。

2. 抗HIV療法の目的

急性感染期やAIDS期と比較すると、無症候期には血漿中のウイルス量が低い。このことから、AIDS発症以前の無症候期をいわば潜伏期のように捉え、無症候期にはウイルス

図B-1. HIV感染症の臨床経過



の増殖も少ない、との考えが長年支配的であった。しかし、無症候期にあってもHIVは活発に増殖し、CD4陽性Tリンパ球をはじめとする免疫系を破壊し続けている³⁻⁴⁾、血漿中のHIV RNA量と感染者の予後との間には強い逆相関があり、血漿中HIV RNA量が少ない患者ほど予後がよい²⁾、というような一連の研究成果を通じて、早い時期から強くHIVの増殖を抑制することが、免疫系の荒

廃を防ぐ手段であると考えられるようになった。CD4陽性Tリンパ球を積極的に増加させ、免疫能を回復させる手段は極めて限られているが、HIVの増殖を強く抑制できれば免疫能はかなりの程度まで自力で回復し、日和見感染症の減少、AIDSによる死亡者数の減少につながる事が明らかとなった⁵⁾。現在用いられている逆転写酵素阻害薬やHIVプロテアーゼ阻害薬は、HIVの増殖サイ

クルを阻害する薬剤であり、その効果の判定は血漿中HIV RNA量を測定することによって行われる。一方、HIVの増殖阻害に基づく免疫能の回復にはCD4陽性Tリンパ球数を参考にする。HIVの増殖を強力に抑制することは、免疫系の破壊阻止とその回復に有効であるばかりでなく、薬剤耐性ウイルスを生み出さないためにも極めて重要なことである。

C. 抗HIV薬とその作用機序

1. はじめに

ウイルスは自己の増殖にとって必須の機能のみを持ち、それ以外の機能を宿主細胞に依存して増殖する。HIVはレトロウイルスと呼ばれる一群のウイルスの中の一つである。レトロウイルスは、ウイルス粒子内にRNA遺伝子を持つが、細胞に侵入するとウイルス自身が持つ逆転写酵素を使って、自己の遺伝情報をRNAからDNAへと逆転写するところに最大の特徴を持つ。DNA型となったウイルスの遺伝情報は宿主細胞の染色体DNAに組み込まれるが、この状態をプロウイルスと呼ぶ。DNA型のプロウイルスからウイルスの遺伝子がRNAとして転写され、ウイルス粒子に取り込まれる。このような一連の増殖過程の中で、我々の細胞にできるだけダメージを与えず、ウイルスの増殖を抑えることのできる薬剤が抗HIV薬である。従って、ヒトの細胞には無く、ウイルス特有の増殖ステップが抗HIV薬の標的となる。

2. HIVの増殖と抗HIV薬の標的

HIV が標的細胞に感染する際には、HIVの粒子表面にあるgp120と細胞表面にあるCD4分子及びケモカインレセプターの3者が関与して、ウイルスのエンベロープと細胞膜が融合する。その結果、ウイルス粒子の内容物が細胞質内に侵入し、HIVの増殖過程が開始される。HIVは、自らが持ち込んだ逆転写酵素を使って、ウイルスRNAを鋳型として(-)鎖のウイルスDNAを作り、続いてこの(-)鎖DNAを鋳型として、(+)鎖DNAコピーを生成、2重鎖のウイルスDNAを完成する。逆転写酵素はRNase (ribonuclease) H活性を有しており、(-)鎖のウイルスDNAをコピーした後、ウイルスRNAは破壊、除去されて、逆転写酵素による(+)鎖のDNA形成が引き続き可能となる。逆転写酵素は、細胞には存在せずHIVに固有のものである。従って、逆転写酵素を特異的に阻止する薬剤、すなわ

ち、逆転写酵素阻害薬により、HIVの増殖を阻害出来るはずである。以下に述べるように、逆転写酵素阻害薬にはヌクレオシド系と非ヌクレオシド系のものがある。

2重鎖のウイルスDNAは、細胞質から核へと運ばれ、ウイルス固有のインテグラーゼを使って細胞の染色体DNAに組み込まれる。ウイルスの遺伝子は、染色体DNAに組み込まれたプロウイルスDNAから、細胞由来のRNAポリメラーゼによってRNAへと転写され、一部はウイルス粒子内に取り込まれてウイルスの遺伝子となり、一部はウイルス粒子の形成に必要な蛋白質への翻訳に利用される。産生されたばかりのウイルス蛋白質は、大きないわば未熟な蛋白質であるが、*pol*遺伝子産物の1つであるプロテアーゼによって切断され、適正な大きさの成熟蛋白質となり、複雑なウイルスを構成するようになる。この成熟過程はウイルスが細胞から遊出したあとも続く。このいわばハサミにあたる役目を果たすプロ

テアーゼの働きを阻止すると、成熟が阻害されてHIVは感染性を獲得できず、結果的に増殖が抑制される。これがプロテアーゼ阻害薬である。ウイルス由来の一部の蛋白質は、細胞由来の酵素によって糖鎖の付加などの修飾を受け、gp120などウイルス粒子表面の糖蛋白質となる。新しく作られたウイルス蛋白質とウイルスRNA遺伝子によってウイルスの形態形成が行われ、細胞膜から発芽という形で宿主細胞を破壊しつつ（リンパ球が宿主の際著明）遊出し、やがて成熟ウイルスとなる。

3. ヌクレオシド系逆転写阻害薬：AZT、ddC、ddl、d4T、3TC、ABC

逆転写酵素阻害薬の一つ、レトロビル（一般名はzidovudine、欧米ではZDVと略されることが多い。我が国では構造を表すazidothymidineを省略したAZTがよく用いられてきたため、本ガイドラインはAZTを採用した）が最初の抗HIV薬として登場したのは1987年のことである。以来、ヴァイデックス（一般名didanosine：略称ddI）、ハイビッド（zalcitabine：ddC）、ゼリット（stavudine/sanilvudine：d4T）、エピビル（lamivudine：3TC）が追加され、1999年9月にはザイアジェン（abacavir:ABC）が承認され、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬は、6剤が使用可能となった。また、AZT 300mgと3TC 150mgを1錠中に含有する製剤としてコンビビルが承認されている。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（核酸系逆転写酵素阻害薬と呼ばれ

ることもある）は基本的に、五炭糖の3'部分の水酸基を欠いた修飾ヌクレオシドである。細胞に取り込まれた後、正常のヌクレオシドを活性化し一連のリン酸化酵素に媒介されて活性型である3リン酸型（リン酸化されるとヌクレオチドと呼ばれる）となり、やがてHIVの逆転写酵素に媒介されて伸長しつつあるウイルスのDNA鎖内に、正常のヌクレオチドの代わりに組み込まれる。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬がウイルスDNAに取り込まれると、五炭糖の3'部分の水酸基を欠いているため、次に結合するはずのヌクレオチドが結合（リン酸ジエステル結合）できなくなりウイルスDNAの複製はそこで終結する。DNA鎖遮断（DNA chain termination）という現象である。

AZTは、1960年代に合成されたヌクレオシド誘導体で、1985年になって初めてHIVに対する増殖抑制効果が試験管内で確認された。AZTやd4Tは活性化された末梢血単核球で効率良くリン酸化され、高い抗ウイルス活性を示すが、3TCやddIは反対に活性化されていない（静止している）末梢血単核球で効率よくリン酸化され、高い抗ウイルス効果を発揮する。この結果は、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬をAZTと3TC、AZTとddIあるいは、d4Tと3TC、d4TとddIといった組合せで用いる根拠ともなっている。

細胞のDNAの複製は細胞の有するDNA合成酵素によって行われる。主要な細胞のDNA合成酵素であるDNAポリメラーゼ α は、AZTなどのヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を「偽の」ヌクレオシドであることを見破って、DNA合成の際の基質とし

て利用しないため、細胞のDNA鎖遮断はあまり起こらない。細胞のDNAポリメラーゼ α とHIVの逆転写酵素の持つこのような違いによって、ヌクレオシド系の逆転写酵素阻害薬は細胞に過度の障害をもたらさず、ウイルスの逆転写を途中で阻止する。しかし、ミトコンドリアのDNA合成を担当するDNAポリメラーゼ γ は、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を基質として取り込む傾向を持つため、ミトコンドリアの増殖が障害されうる。薬剤により程度の差はあるが、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬投与下で見られる貧血や白血球減少、末梢神経障害などはミトコンドリア障害によるものと考えられている。

4. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬：NVP、EFV、DLV

上述したヌクレオシドの基本骨格を持たない化合物や自然界の産物で逆転写酵素阻害活性を持つものがあり、一括して非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬と呼ばれている（非核酸系逆転写酵素阻害薬と呼ばれることもある）。わが国では、1998年11月にビラミューン（nevirapine：NVP）が、1999年9月にストックリン（efavirenz:EFV）が承認され、2000年2月にはレスクリプター（delavirdine:DLV）が承認された。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬が逆転写酵素の基質となって逆転写のステップを阻害するのと異なり、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬はいずれも、逆転写酵素の活性中心の近傍（しかしヌクレオシド結合部位

とは異なった部位)に結合して酵素の立体構造の変化をきたすか、逆転写酵素が酵素活性を発揮するのに必要な運動性を抑制して酵素活性を阻害すると考えられている。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の化学構造は阻害薬ごとにより異なるが、逆転写酵素に結合する部位はほぼ同じである。そのため、一つの非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対して耐性を獲得したHIVは、他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に対しても耐性を示すことが多い。この現象は交叉耐性と呼ばれる。従って、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬の使用に際しては、少なくとも他の薬剤2つを加えた3者併用療法などにより、HIVの増殖を強力に抑制し、耐性の発現に十分注意する必要がある。

5. HIV プロテアーゼ阻害薬：SQV、RTV、IDV、NFV、APV

HIVはGag蛋白や逆転写酵素などを複合蛋白質(ポリプロテイン)として産生する。このいわば未熟な複合蛋白質はHIVがコードしているプロテアーゼ(蛋白分解酵素の一つ)によって特定のサイズに切断され(加水分解)、成熟蛋白質となって初めてそれぞれの機能を発揮するようになる。HIVのプロテアーゼがハサミやノコギリの役割を果たして、成熟した機能のあるウイルス蛋白質を作り出すのである。プロテアーゼ阻害薬は、プロテアーゼによって切断を受ける未熟蛋白質の一部(ペプチドと呼ばれる)に立体構造が似ているためプロテアーゼと結合する。しかし、切断が起こらないように修飾

されているためプロテアーゼと阻害薬は結合したままとなる。その結果、プロテアーゼは「切断酵素」としての活性を失い、ウイルス蛋白質は未熟なままとなる。このようなウイルス粒子は感染性がなく、新たな感染サイクルを開始できない。本邦ではクリキシバン(indinavir:IDV)、インビラーゼ(saquinavir:SQV、硬いカプセル[hard gel capsule]に入っているためSQV-HGCともいう)、フォートベイス(インビラーゼと同じSQV製剤であるが柔らかいカプセル[soft gel capsule]に入っており、SQV-SGCとも略される)、ノービア(ritonavir:RTV、カプセル入りとりキッドあり。カプセル製剤は、かつて硬いカプセルに封入されていたが、現在では柔らかいカプセルに入った製剤のみである。これをRTV-SGCと略することもある)、ビラセプト(nelfinavir:NFV)の4剤に加えて、1999年9月にプローゼ(amprenavir:APV)が承認され、計5種類(6製剤)のプロテアーゼ阻害薬が使用可能になった。経口投与されたプロテアーゼ阻害薬は、一般に吸収が悪く、血中濃度が上がりにくいいため服用すべき錠剤の数が多い。また、プロテアーゼ阻害薬は、いろいろな薬物の代謝に際して重要な働きをする肝臓の解毒代謝酵素と相互作用をおこす。特に重要な酵素は、CYP3A4と呼ばれるチトクロームP450の中の一つである。プロテアーゼの種類によってCYP3A4の機能を高めたり、阻害したりするため、併用中の他の薬剤の血中濃度が下がりすぎたり、危険なレベルまで上昇することがある。CYP3A4によって代謝される薬剤は数多く、抗HIV薬ば

かりでなく患者の服用している薬剤を全て把握しておく必要がある。クイックリファレンスの表にできる限り薬剤相互作用をリストしたが、各薬剤の添付文書もよく読み、プロテアーゼ阻害薬の使用に当たっては薬剤相互作用に厳重な注意を払うことが必要である。

逆転写阻害薬の場合と同様、プロテアーゼをコードしている遺伝子部分に変異を起こして、HIVは耐性を獲得する。プロテアーゼ阻害薬も単剤投与は禁忌で、逆転写酵素阻害薬などと併用する。

D. 抗HIV薬の併用療法（成人）

1. 治療の原則

米国NIHは、専門家委員会の意見の集約として現時点におけるHIV感染治療の原則を表D-1の様に集約している⁶⁾。HIVの増殖は生体にとって有害であり、感染早期からHIVの増殖を強力に抑えることが理論的には望ましい。しかし、現在使用可能な抗HIV薬には様々な限界がある。これらのことをふまえた上で、治療ガイドラインが策定されているわけである。

2. 治療ガイドライン

以下に成人HIV感染者のの治療ガイドラインを述べるが、急性感染期の治療については別扱いとし、ここでは慢性感染の状態に入った患者の初回治療について述べる。HIV感染症の治療は、服薬によって成り立つ。従って、治療開始に先だって次の2点について十分に把握しておく必要がある。

- ① 患者が抗HIV治療を了解し、服薬を開始・遵守できること。
- ② 問診、理学的所見、検査所見（尿検査、血算、生化学、血清検査）などにより、患者の一般状態をよく把握すること。非定型抗酸菌症や結核、サイトメガロウイルス網膜炎などは時に抗HIV治療の開始によって増悪する。患者の状態を把握し、日和見感染症などの治療を優先するなど、抗HIV治療は患者個人個人に合わせて行うべきである。

表D-1. HIV感染症治療の原則

1. HIVが増殖し続けることにより免疫系が破壊され、その結果AIDSへと進展する。HIVが増殖することは感染個体にとって有害であり、無治療のまま臨床的に問題となるような免疫不全症をおこさず長期生存することはまれである。
2. 血漿中HIV RNA量は、HIVの増殖の程度とそれに伴って起こるCD4陽性Tリンパ球の破壊速度の指標となる。一方、CD4陽性Tリンパ球数は、その時点までにHIVによって引き起こされた免疫破壊の程度を示す。HIV感染者の病気の進行を予測し、抗HIV治療を開始する時期や治療薬を変更するタイミングを決定するためには、定期的な血漿中HIV RNA量とCD4陽性Tリンパ球数の測定が不可欠である。
3. 病気の進行速度は患者によって異なる。治療に関する意志決定に際しては、血漿中HIV RNA量及びCD4陽性Tリンパ球数から推測される病気進行のリスクの程度により、患者一人ひとりに対して個別に行うべきである。
4. HIVの増殖抑制と病気の進行遅延という抗HIV薬の効果は、薬剤耐性ウイルスの出現により減弱する。強力な抗HIV薬を併用して、感度の良い血漿中HIV RNA測定法をもってしても測れないレベルまでHIVの増殖を抑制することにより、耐性ウイルスが選択的に増殖する可能性を少なくすることができる。従って、HIV感染症の治療の目標はHIVの増殖を可能な限り強く抑制することである。
5. HIVの増殖を持続的に抑制するために最も効果的な方法は、過去に投与されたことがない抗HIV薬か、過去に投与されたものとは交叉耐性のない抗HIV薬の組み合わせを同時に開始することである。
6. 併用療法に用いる抗HIV薬はそれぞれ、適切な時間と量を守って服薬されるべきである。
7. 現在使用可能な抗HIV薬は、数の上でも作用機序の面でも限られており、薬同士によっては交叉耐性も証明されている。従って、抗HIV薬を切り替える際には常に将来の治療上の選択肢が制限されることになる。
8. 妊娠の有無に関わらず、女性は適切な抗HIV治療を受けるべきである。
9. HIVに感染した小児の治療に関しては、薬理学、ウイルス学、免疫学などの面から小児特有の考慮が必要であるが、抗HIV治療の原則は小児、成人に共通である。
10. 急性の初感染中に発見されたHIV感染者は、感度の良い血漿中HIV RNA検査法の検出限界以下となるまでウイルスの増殖を抑えるべく、抗HIV薬の併用療法で治療されるべきである。
11. 血漿中のHIV RNA量が検出限界以下となっても、HIV感染者の体液には感染性があるとみなすべきである。従って、HIVやその他の病原体を感染させたり、感染したりしうる性行為や薬物使用行為を避けるようカウンセリングを受ける必要がある。

1) いつ治療を開始するか

宿主に感染したHIVは活発に増殖を続け、免疫機構を破壊していく。HIV感染症は「早期から、強く」治療すること（Hit early, hit hard）が理論的な原則であり、基本的には治療を希望するHIV感染者の全てが治療適応である。しかし、現在の抗HIV薬は、少量で十分な力価を持つものが少なく、多数のカプセルや錠剤を決まった時間に、しかも永続的に服用しなければならない。現状では、服薬は生活の上で大きな制約である。あまり早くから治療を開始することに対する批判もある⁷⁾。

HIV感染症は免疫系が破壊されるウイルス疾患である。患者の免疫状態の指標としてCD4陽性Tリンパ球数、ウイルス増殖の指標として血漿中のHIV RNA量、この2つを用いて治療の方針が立てられる。我が国では本年まで、ロッシュ・ダイアグノスティクス社のアンプリコア[®]HIV-1モニター（ver 1.0）のみが血漿中HIV RNA量を測定する方法として承認を受け、臨床の場で用いられてきた。この方法はもともと欧米で流行しているBサブタイプのHIVを対象としたものであり、我が国で増加しつつあるEサブタイプなど、Bサブ

タイプ以外のHIVでは実際の値よりかなり低く測定される場合があった。しかし、2000年4月に承認されたアンプリコア® HIV-1モニター (ver 1.5) は、Eサブタイプを含む多くのサブタイプの定量に対応している。

抗HIV治療開始の基準を表D-2に示す。HIV感染症に伴う症状のある患者は治療の適応となる。症状とは、AIDS指標疾患 (表D-3)、鷲口瘡、原因不明の発熱などである。非定型抗酸菌症、結核、サイトメガロウイルス網膜炎などを併発した患者では、抗HIV治療開始後それらの症状が悪化することがある。CD4陽性Tリンパ球数が少ない患者で日和見感染症を併発している場合、その治療を優先するなど、患者に応じた対処が必要である。

CD4陽性Tリンパ球数に関わらず、血漿中HIV RNA量が多いほど予後が悪い^{2,8)}。従って、無症候期の患者に対する治療開始基準を、血漿中HIV RNA量に応じて決めることは理にかなっている。しかし、「何処に開始点を定めるか」については、米国を中心とする専門家達 (International AIDS Society-USA : IAS-USA のパネル) の意見も揺れ動いてきた。1996年には、30,000~50,000コピー/ml以上が治療開始の適応とされたが⁹⁾、1997年¹⁰⁾、1998年中期¹¹⁾は5,000~10,000コピー/mlとされた。2000年1月には、再び治療開始の目安は30,000コピー/ml以上と上方修正された¹²⁾。2000年1月28日付けで出された米国DHHSのガイドラインでは、20,000コピー/ml以上 (RT-PCR法：アンプリコア法と同じ) が治療開始の目安とされている¹⁴⁾。一方、

表D-2. 抗HIV治療開始の基準

1. 症状のある場合 [AIDS指標疾患または鷲口瘡、不明熱など]*	強く治療を勧める
2. 無症候の患者で以下の場合： (1) CD4陽性Tリンパ球 < 350/μl	血漿中HIV RNA量にかかわらず、強く治療を勧める
(2) CD4陽性Tリンパ球 350~500/μlかつ 血漿中HIV RNA量 > 20,000~30,000/ml	強く治療を勧める
(3) CD4陽性Tリンパ球 350~500/μlかつ 血漿中HIV RNA量 < 20,000~30,000/ml	患者によく説明し経過観察または治療開始
(4) CD4陽性Tリンパ球 > 500/μlかつ血漿中 HIV RNA量 > 20,000~30,000/ml	患者によく説明し経過観察または治療開始
(5) CD4陽性Tリンパ球 > 500/μlかつ血漿中 HIV RNA量 < 20,000~30,000/ml	治療を延期し経過観察

*非定型抗酸菌症、結核、サイトメガロウイルス網膜炎などがあると、抗HIV治療開始後それらの症状が増悪することがあるので要注意。

表D-3. AIDS 指標疾患

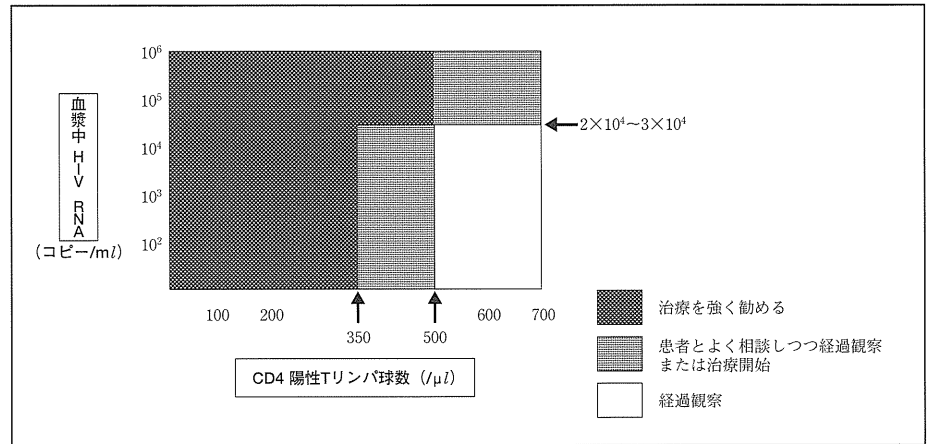
A 真菌感染症	
1. <u>カンジダ症</u> (食道、気管、気管支または肺)	
2. <u>クリプトコッカス症</u> (肺以外)	
3. <u>コクシディオイデス症</u>	
①全身に播種したもの	
②肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位	
4. <u>ヒストプラズマ症</u>	
①全身に播種したもの	
②肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位	
5. <u>カリニ肺炎</u> (注) 原虫という説もある	
B 原虫感染症	
6. <u>トキソプラズマ脳症</u> (生後1ヶ月以後)	
7. <u>クリプトスポリジウム症</u> (1ヶ月以上続く下痢を伴ったもの)	
8. <u>イソスポラ症</u> (1カ月以上続く下痢を伴ったもの)	
C 細菌感染症	
9. <u>化膿性細菌感染症</u> (13歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌等の化膿性細菌により以下のいずれかが2年以内に、二つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの)	
①敗血症 ②肺炎 ③髄膜炎 ④骨関節炎	
⑤中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍	
10. <u>サルモネラ菌血症</u> (再発を繰り返すもので、チフス菌によるものを除く)	
11. <u>活動性結核</u> (肺結核または肺外結核)*	
12. <u>非定型抗酸菌症</u>	
①全身に播種したもの	
②肺、皮膚、頸部、肺門リンパ節以外の部位におこったもの	
D ウイルス感染症	
13. <u>サイトメガロウイルス感染症</u> (生後1か月以後で、肝、脾、リンパ節以外)	
14. <u>単純ヘルペスウイルス感染症</u>	
①1か月以上継続する粘膜、皮膚の潰瘍を呈するもの	
②生後1か月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの	
15. <u>進行性多巣性白質脳症</u>	
E 腫瘍	
16. <u>カボジ肉腫</u>	
17. <u>原発性脳リンパ腫</u>	
18. <u>非ホジキンリンパ腫</u>	
LSG分類により大細胞型、免疫芽球型、Burkitt型	
19. <u>浸潤性子宮頸癌*</u>	
F その他	
20. <u>反復性肺炎</u>	
21. <u>リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成</u> : LIP/PLHcomplex (13歳未満)	
22. <u>HIV脳症</u> (痴呆または亜急性脳炎)	
23. <u>HIV消耗性症候群</u> (全身衰弱またはスリム病)	

* C11.活動性結核のうち肺結核及びE19.浸潤性子宮頸癌については、HIVによる免疫不全を示唆する症状または所見がみられる場合に限る。

2000年3月に出版された英国BHIVAのガイドラインでは、治療開始基準は全てCD4陽性Tリンパ球数と連動しており、HIV RNA量だけの治療開始基準がない¹⁵⁾。これら治療基準の動揺や相違の背景には、HIV感染症の治療開始時期に関する考え方がいまだ流動的な部分を含んでいることを示している。平成10年度の厚生省研究班による「抗HIV治療ガイドライン」では血漿中のHIV RNA量を測定する方法にはまだまだ精度上の問題があることを考慮し、20,000～30,000 コピー/mlという幅を持った値を採用した。本ガイドラインにおいてもこの考え方を踏襲した(図D-1)。少なくとも2回測定し、20,000～30,000 コピー/ml以上のHIV RNA量を示す患者では治療を考慮すべきである。

CD4陽性Tリンパ球数については、AZTの臨床試験で500/ μ l以下の症例に効果が見られ¹⁶⁾、それ後の多くの臨床試験で500/ μ l未満の患者が対象とされたこともあり、米国では500/ μ l未満が治療開始の目安とされている^{13,14)}。一方、300/ μ l未満を治療開始の目安としていた英国でも¹⁷⁾、350/ μ lが新しい治療開始基準となっている¹⁵⁾。J. Levyは、2回以上400/ μ l未満となったならば治療開始、という場合を想定して議論している⁷⁾。このように治療開始の目安とすべきCD4陽性Tリンパ球数には、現状では専門家の間でもばらつきがある。AIDS患者で頻度の高いカリニ肺炎に対する予防的措置の開始基準は、CD4陽性Tリンパ球数200/ μ l未満である¹⁸⁾。この予防基準を250/ μ l以下に上方修正すべきだという論文もある¹⁹⁾。従って、250/ μ l未満

図D-1. 抗HIV療法開始の判断



というのはかなり免疫不全が進んだ状態であり、CD4陽性Tリンパ球数をもっと高い時期にHIV感染が発覚した無症候者について、治療開始をこのレベルまで遅らせることは危険である。500/ μ l未満で治療開始を勧める米国でもIAS-USAのパネルによる1996年の論文には、CD4陽性Tリンパ球数が350～500/ μ lでかつHIV RNA量の低い(5,000～10,000 コピー/ml)患者では経過観察する専門家もある、と記載されている⁹⁾。同じグループは1997年、1998年、2000年の論文で350/ μ l未満となったら治療開始が必要だと強調している^{10,11,12)}。2000年1月28日付けの米国DHHSのガイドラインでは、CD4陽性Tリンパ球数が350～500/ μ lでかつHIV RNA量が20,000コピー/ml (RT-PCR法)未満の症例では経過を観察する専門家もいる、と記載されている¹⁴⁾。以上のことから、治療開始基準としてのCD4陽性Tリンパ球数については、350～500/ μ lあたりが妥当な数であり、その中で多少意見の相違がある、といえる。本ガイドラインでは、平成10年度の厚生省研究班による「抗HIV治療ガイドライン」の考え

方を踏襲し、CD4陽性Tリンパ球数が350/ μ l以下の場合、強く治療を勧めることとした。CD4陽性Tリンパ球数が350～500/ μ lで血漿中のHIV RNA量が中等量以下(20,000～30,000 /ml未満)の患者では、患者とよく相談のうえ、経過観察するか治療を開始するかを個々のケースに委ねるとした。CD4陽性Tリンパ球数の多い患者(500/ μ l以上)について、治療によって生命予後が改善するという報告はなく、今後そのような臨床研究がなされる可能性も低い¹²⁾。本ガイドラインにおいては、平成10年度の厚生省研究班による「抗HIV治療ガイドライン」の考え方を多少修正し、CD4陽性Tリンパ球数の多い患者(500/ μ l以上)について、治療によって生命予後が改善するという報告はなく、今後そのような臨床研究がなされる可能性も低い¹²⁾。本ガイドラインにおいては、平成10年度の厚生省研究班による「抗HIV治療ガイドライン」の考え方を多少修正し、CD4陽性Tリンパ球数の多い患者(500/ μ l以上)について、血漿中HIV RNA量が中等量以下であれば(20,000～30,000/ml以下)経過観察、それより高い場合には、患者とよく相談のうえ治療を開始するか、経過観察を行うこととした。治療開始の決断にあたっては、CD4陽性Tリンパ球数が500/ μ l以上の患者における3年以内のAIDS発症リスクが、HIV RNA量が20,000以下の場合10%以下、20,000～55,000の場合

14.6%、55,000以上の場合32.6%とHIV RNA量によってかなり差のあることも考慮すべきである（表D-4）。CD4陽性Tリンパ球数の多い患者（500/ μ l以上）について、平成10年度の厚生省研究班による「抗HIV治療ガイドライン」の考え方を本ガイドラインで修正した理由には、(1)1995～1996年頃希望をもって語られたHIV感染個体からのウイルス排除が、現行の治療では非常に困難なことがその後示されたこと^{20,21)}、(2)現行の治療による脂質代謝異常や脂肪分布の異常など、長期毒性がますます明らかになったこと^{22,23)}、が影響している。表D-5に、米国DHHS、IAS-USA、BHIVA、本ガイドラインの治療開始基準の比較を示す。

治療開始前のベースラインの値は、CD4陽性Tリンパ球数、血漿中HIV RNA量ともに最低2回は測定して判断すべきである。さらに、治療開始の決定に際しては、服薬を遵守できるかどうかを患者と十分に話し合うことを前提とすべきである。承認された抗HIV薬の数が増えたものの、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬という3つのクラスの薬剤があるに過ぎない。各クラスの薬剤には交叉耐性があり、1つの薬剤に耐性が生じると、たとえその患者に未使用であっても同じクラスの他の薬剤もその効果が減弱するか、或いは、まったく効果が期待できなくなってしまう恐れがある。**初回治療が最も効果を期待できることを銘記し、初回治療に臨むべきである。**

表D-4. 治療前のCD4陽性Tリンパ球数と血漿中HIV RNA量から予測されるAIDS発症リスク¹⁴⁾

CD4陽性Tリンパ球数 \leq 350				
	%AIDS*** (AIDS指標疾患)			
血漿中HIV RNA**	n	3年	6年	9年
\leq 1,500	-#	-	-	-
1,501～7,000	30	0	18.8	30.6
7,001～20,000	51	8.0	42.2	65.6
20,001～55,000	73	40.1	72.9	86.2
$>$ 55,000	174	72.9	92.7	95.6
CD4陽性Tリンパ球数 351～500				
	%AIDS*** (AIDS指標疾患)			
血漿中HIV RNA	n	3年	6年	9年
\leq 1,500	-	-	-	-
1,501～7,000	47	4.4	22.1	46.9
7,001～20,000	105	5.9	39.8	60.7
20,001～55,000	121	15.1	57.2	78.6
$>$ 55,000	121	47.9	77.7	94.4
CD4陽性Tリンパ球数 $>$ 500				
	%AIDS*** (AIDS指標疾患)			
血漿中HIV RNA量	n	3年	6年	9年
\leq 1,500	110	1.0	5.0	10.7
1,501～7,000	180	2.3	14.9	33.2
7,001～20,000	237	7.2	25.9	50.3
20,001～55,000	202	14.6	47.7	70.6
$>$ 55,000	141	32.6	66.8	76.3

*The MultiCenter AIDS Cohort Study (MACS) のデータによる。

**RT-PCR法による測定値。

***AIDS発症は、CDCが1987年に発表した定義によるもので、CD4陽性Tリンパ球数 $<$ 200/ μ lとなった患者を含んでいない。

#患者数が少なく、AIDS発症リスクを算定できない。

2) どういう組合せで開始するか

抗HIV治療の目標は、HIVの増殖をできる限り強く抑えることである。それにより、CD4陽性Tリンパ球の増加に代表される免疫系の機能回復が期待できるばかりでなく、抗HIV薬に耐性のウイルスの出現も抑えることができる。薬剤耐性は、結核菌などの細菌でも問題となっているが、原因の一つは遺伝子複製の際

に起きる突然変異である。HIVの遺伝子複製をつかさどる逆転写酵素は、一定の頻度で間違いを起こす。しかし、逆転写酵素には遺伝子の読み間違いを修復する機構が備わっていない。しかも、HIVの増殖はきわめて速い。それだけ薬剤耐性ウイルスが出現しやすいということである。薬剤耐性ウイルスの出現を防ぐには、HIVの増殖をできるだけ強く

抑えることが必要であり、そのためには抗HIV薬の併用が不可欠である。一方、併用薬の種類が増えれば増えるほど、服用すべき錠剤の数や服用回数の増加など、QOL（生活の質）を悪くする要因や副作用が増えてしまう。

現時点で初回治療に一般的に勧められる治療法は、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤にプロテアーゼ阻害薬1剤を加えた3剤併用療法（2NRTI+PI）、あるいはヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤に非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬1剤（2NRTI+NNRTI）を加えた3剤併用療法である。ただし、現時点で承認されているヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬6剤のうちからどの2剤を選んでもよいということではなく、またどのプロテアーゼ阻害薬、あるいは非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を選んでもよいということではない。推奨される組合せを表D-6-(1)に示した。この組合せの中から、薬剤の服用回数、服用錠剤数、服用時間、1日1.5リットルの余分な飲水が可能か、副作用は何か、などを考慮し、患者の希望を取り入れながら最終的に決定すべきである。個々の薬剤についての服用量、服用錠剤数、服用回数、薬物間相互作用、副作用などについてはクイックリファレンスを参照していただきたい。

初回治療について2NRTI+PIと2NRTI+NNRTIのどちらかを選ぶべきかについては、明確な基準がない。2NRTI+PIの長所は、臨床的効果が豊富な臨床研究で明らかにされている所にある。2NRTI+PIの短所は、PIの服用錠剤数が多いこと、食事との関係で服薬時間に縛りがあること、

表D-5. 抗HIV治療開始の基準の比較

指標	DHHS	IAS-USA	BHIVA	本ガイドライン
CD4陽性Tリンパ球/ μ l>500かつ 血漿中HIV RNA/ml<5,000	待機	待機	待機	待機
CD4陽性Tリンパ球/ μ l>500かつ 血漿中HIV RNA/ml 5,000~30,000	待機*	開始を考慮	待機	待機
CD4陽性Tリンパ球/ μ l>500かつ 血漿中HIV RNA/ml>30,000	勧奨	勧奨	待機	開始を考慮
CD4陽性Tリンパ球/ μ l350~500かつ 血漿中HIV RNA/ml<5,000	勧奨**	開始を考慮	待機	開始を考慮
CD4陽性Tリンパ球/ μ l350~500かつ 血漿中HIV RNA/ml 5,000~30,000	勧奨**	勧奨	待機	開始を考慮
CD4陽性Tリンパ球/ μ l350~500かつ 血漿中HIV RNA/ml>30,000	勧奨	勧奨	考慮	勧奨
CD4陽性Tリンパ球/ μ l<350 (血漿中HIV RNA/ml値にかかわらず)	勧奨	勧奨	勧奨	勧奨

*HIV RNA<20,000の患者に対しては、多くのHIV治療専門家が経過観察とするが、一部の専門家は治療を開始する。

**CD4陽性Tリンパ球数/ μ l 350~500かつHIV RNA/ml<20,000の患者に対しては、一部のHIV治療専門家は経過観察とする。

など服薬の上で制約が多く、服薬遵守が維持されにくい。また、高脂血症や脂肪分布の異常（リポジストロフィー）などの長期毒性がみられることなどである。2NRTI+NNRTIの長所は、服薬錠数・回数が少なく、服薬を継続しやすい。PIを後の治療の選択肢として温存できることなどにある。2NRTI+NNRTIの短所は、発疹、肝障害などが投与初期に多い。HIVの増殖抑制が十分でないと、1個の突然変異で高度耐性ウイルスができやすい、耐性ができると交叉耐性のため他のNNRTIの効果も期待できなくなる、などがある。

2000年1月28日付けの米国 DHHS のガイドラインで、次善の薬剤として推奨できる項目に入っているにもかかわらず、本ガイドラインでは、初回治療に推奨できないカテゴリーに分類した薬剤がある（表D-6-(2)）。

プローゼ（Amprenavir：APV）は長径約26mmのカプセルを剤形としたPIで、通常、成人は1回8カプセルを1日2回服用する。フォートベイス（サキナビル製剤：SQV-SGC）は長径約24mmのカプセルを剤形としたPIで、通常、成人は1回6カプセルを1日3回食事中または食後2時間以内に服用する。いずれも剤形上異例の大きさであり、服用錠数も多い。服薬経験の無い患者が初回治療として服用する薬剤として推奨するには、もう少し国内での臨床データが必要であろう。レスクリプター（delavirdine：DLV）はフィルムコート錠を剤形とするNNRTIで、1回2錠を1日3回服用する。NNRTIとしては服用回数、錠数ともに多い。このような理由から、本ガイドラインはこれらの薬剤を初回治療に推奨できる薬剤とはしなかった。

ハイドロキシウレア（HU）は抗HIV薬そのものではないが、他の逆転写酵素阻害薬、特にddIとの併用での効果がF. Loriを中心に報告されている²⁴⁾。しかし、骨髄抑制、膵炎、末梢神経障害などの副作用の増強があり、臨床的な利害得失についての成績が不足している。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）1剤と非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）1剤とプロテアーゼ阻害薬（PI）1剤を加えた3者併用は、強力な抗HIV作用を示す可能性がある。しかし、この組合せは、欧米を含め現在手に入る全ての（3つ）クラスの薬剤を併用するところに大きな問題がある。服薬遵守ができない、薬剤の吸収に問題がある、HIVの増殖が激しい等の理由によりHIVの増殖抑制が十分に達成できない場合、3つのクラスの薬剤に対して耐性を持つHIVが選択的に増殖する可能性がある。一つの薬剤に耐性を獲得すると同じクラスの中の他の薬剤にも耐性を示すHIVが多く（交叉耐性と呼ぶ）、その場合薬剤変更の可能性を一挙に狭める。この3者による初回治療は、現時点では推奨できない。

AZTなどを妊婦に単独投与する場合を除き、抗HIV薬を単剤投与してはならない。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤の併用もHIV抑制力の問題から勧められない。特に、表D-6-(3)の②に示すヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬2剤は併用してはならない。d4TとAZTは、薬効を獲得するために必要な細胞内のリン酸化反応で競合し、d4Tの効果が期待できなくなる。従って、この両者を併用すべきでない。d4T+ddC、ddC+

ddIの組合せは、末梢神経障害、膵炎などの副作用が重複し、増強される可能性があるので使用すべきではない。ddC+3TCの組合せは、作用点が共通でウイルス学的に併用効果が疑わしく使用すべきでない。

表D-6. 初回治療における抗HIV薬の組合せ

(1)推奨される薬剤（A欄から1項目、B欄から1項目選んで組合せる）*

	A欄	B欄
1. 強く推奨される薬剤またはその組合せ	AZT+3TC [§]	IDV
	AZT+ddI	NFV
	d4T+3TC	RTV+SQV（SGCまたはHGC） [#]
	d4T+ddI	EFV
2. 何らかの理由で1から選ばない時に推奨される薬剤またはその組合せ	AZT+ddC	NVP
	ddI+3TC	ABC
		RTV

*薬剤の掲載順は、優先順ではない。服薬の複雑さや副作用を考慮して組合せを決めるべきである。
[§] AZT300mgと3TC150mgを1錠中に含有する薬剤としてコンビビルがある。用法は、1回1錠1日2回であるが、AZTの1日量600mgが日本人にはやや多く、骨髄抑制や消化器症状などの副作用発現頻度が高くなることを懸念する専門家もある。
[#] 通常RTV、SQVそれぞれを1回400mgずつ1日2回併用投与。

(2)現時点で初回治療に用いることを推奨できない薬剤またはその組合せ

薬剤またはその組合せ		理由
プロテアーゼ阻害薬	プローゼ（APV）	わが国における使用経験が少ない 服薬量が多い データ不足 など
	フォートベイス（SQV-SGC）	
	NFV+SQV-SGC	
	RTV+IDV	
	RTV+NfV	
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬	レスクリプター（DLV）	データ不足
	ハイドロキシウレア	
その他	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬全てを含む組合せ	それぞれのクラスの薬に耐性を作る可能性があり、現時点では勧められない。

(3)初回治療として勧めてはならない薬剤またはその組合せ

薬剤またはその組合せ	
1. 単剤治療	妊婦に対するAZT単独処方とは例外
2. 右の組合せ	d4T+AZT
	d4T+ddC
	ddC+ddI
	ddC+3TC
3. インビラーゼ（SQV-SGC）	RTVとの併用は例外

3) 投与量・投与方法について

欧米では、かつてレトロビル (AZT) を1日1,500mgも投与していた時代がある¹⁶⁾。消化器や血液学的な副作用が強く、現在では1日600mgを分3で服用するか、コンビビル (1錠中にAZT300mgと3TC 150mgを含む合剤) で1日量600mgを服用するのが一般的である。我が国では1日400mg投与 (4X) が一般的であるが²⁵⁾、観察期間が短いながらAZT+3TC+IDVの併用においてAZTの1日量が300mg (3X) でも良好な結果が得られたとの報告がある²⁶⁾。AZTを1日量400mgを2回に分けて投与する方法については詳しい報告がなされていない。

ゼリット (d4T) には15mgカプセルと20mgカプセルがある。体重60kg以上の患者は20mgカプセルを1回2カプセル、12時間毎に服用する (1日80mg)。体重60kg未満の患者は15mgカプセルを1回2カプセル、12時間毎に服用する (1日60mg)。d4Tは、AZTまたはddCと併用しない。

ザリアジェン (ABC) は1回1錠 (abacavirとして300mg) を1日2回投与する。過敏症の出現した患者への再投与は禁忌で、過敏症以外の理由で投与を中断した場合の再投与についても厳重な注意が必要とされている。

ヴァイデックス (ddI) には錠剤とドライシロップ剤がある。胃酸による効力の低下を防止する目的で、錠剤の場合2錠を組合せて服用する (125mg投与の時、100mgと25mgの錠剤を組み合わせるなど)。成人には1日量250mgを分2で食間に服用する。1日量400mgまで増量できるとされているが、1日量250mgまたは300mgがよく用いられる。ドライシロップは、167mgと250mgの製剤がある。

1袋を水に溶かして食間に1日2回服用する。いずれの製剤もクリキシバン (IDV) と併用する時には注意が必要である。ddIもIDVも食間に服用するが、併用に際しては、同時に服用してはならず、これら2剤の服用間隔を2時間おく必要がある。これらの組合せにさらに1剤を加えた3剤併用は大変複雑な服薬スケジュールとなるので、服薬が遵守できるかどうかを特によく確認した上で開始すべきである。欧米では、ddI400mgの1日1回投与が認可されているが、効果についてはさらに検討が必要であろう。

ハイビッド (ddC) は、1錠0.375mgを1回2錠ずつ8時間毎に1日3回 (1日2.25mg) 服用する。ddIやエピビル (3TC) と交叉耐性があり、抗HIV治療経験者でのddCの効果は芳しくない。1日3回投与とはなるが、同じ種類の組合せを毎回用いるの併用療法の1部としてddCを初回治療に採用する専門家もいる (例えばAZT+ddC+NfV)。

エピビル (3TC) は、現在使用可能な抗HIV薬の中で最も副作用の少ない薬剤といえる。服用数も少なく1回1錠 (150mg) を12時間毎に1日2回服用する。B型肝炎ウイルス (HBV) にも効果がある。HBVのキャリアーで3TCを急に中止しHBVが急激に増殖を再開した結果、極めて重篤な肝障害が報告されている。抗HIV薬を中止する際には全てを同時に中止するのが原則であるが、HBVのキャリアーでは3TCの中止に際しては、極めて慎重であることが要求される。

クリキシバン (IDV) は、200mgカプセルを1回4カプセル8時間毎、空

腹時 (食事の1時間以上前、食後2時間以降) に服用する (1日12カプセル=2,400mg)。尿路結石を予防するため、通常の水以外に1日1.5 L水を飲む。

ノービア (RTV) はカプセル剤 (ノービア・ソフトカプセル: 1錠100mg) と液状剤 (ノービア・リキッド: 80mg/ml) がある。1日2回食後に服用するが、段階的に増量していく方が副作用の発現頻度が低いと云われている。初日は1回300mg (1日600mg)、2日目と3日目は1回400mg (1日800mg)、4日目は1回500mg (1日1,000mg)、5日目以降は1回600mg (1日1,200mg) とする。薬物間の相互作用にもよく注意する必要がある。液状剤は味がまずく、服薬を継続するのが難しい。カプセル剤も胃腸障害などのため、常用量の服用を継続するのはかなり困難である。RTVの持つチトクロームP450阻害作用 (特にCYP3A4) を利用して、少量のRTV (例えば1日量200mg分2) と他のプロテアーゼ阻害薬 (例えばIDV 1日量1,600mg分2) を組合せて、投与回数・カプセル数の軽減をはかる試みがなされている。期待される投与方法であるが、臨床成績の集積を待つ必要がある。

ビラセプト (NFV) は、1回3錠ずつ (1錠250mg) 1日3回食後に服用する (1日2,250mg)。最も頻度の高い副作用は下痢であるが、我が国の臨床試験では発疹の頻度が高かった。発疹は、投与開始後約10日後にみられることが多いが、最初の2週間1回2錠ずつ1日3回投与することにより、発疹の頻度が低くなると示唆されている。また、欧米では、1回5錠1日2回食後投与という方法により、投与

回数を減らしても同等の臨床効果が期待できると報告されている。

インビラーゼ (SQV-HGC) は、1回3カプセルずつ (1カプセル200mg) 1日3回食後に服用する (1日1,800mg)。上記のように、吸収が悪く有効な血中濃度を達成しにくいいため、使用はRTVとの併用に限定される (通常それぞれ1回400mgを1日2回併用投与する)。フォートベイス (SQV-SGC) は、1回6カプセルを1日3回、食事中または食後2時間以内に服用する。

プローゼ (APV) は1回8カプセルずつ (1カプセル150mg) 1日2回服用する。肝機能低下の程度により減量を考慮する。詳しくは添付文書を参照のこと。

ビラミューン (NVP) は、最初の14日間1回1錠 (200mg) を1日1回服用する。その後、1回1錠を1日2回 (1日400mg) 服用する。単独で使用してはならず、副作用として発疹と肝障害に注意する。

ストックリン (EFV) は、1回3カプセル (1カプセル200mg) を1日1回服用する。めまいなどの中枢神経症状が強く出ることがあり、投与開始時に患者によく説明しておく必要がある。また、就眠前投与とすることが多い。

抗HIV薬の中には薬物相互作用に留意すべき薬剤が多い。抗HIV薬の間だけではなく、高血圧薬、精神安定剤、抗生物質、抗真菌剤、抗アレルギー薬、胃潰瘍薬、など多岐にわたる。患者の服薬状況については、全てを把握しておくべきである。さらに、健康食品に含まれるセント・ジョーンズ・ワート (セイヨウオトギリソウ) なども、チトクロームP450 (特にCYP3A4やCYP1A2) の作用を

誘導することにより、クリキシバン (IDV) などの血中濃度に影響を与える事が知られている。健康食品や嗜好品などを含め、患者の日常生活について把握しておく必要がある。

4) どのように経過観察するか

抗HIV治療を開始したら血漿中のHIV RNA量は急速に減少することが期待される。通常、4週までに1.5～2.0 \log_{10} 減少するはずである¹²⁾。治療開始前の血漿中のHIV RNAレベルが高い患者 (例: >100,000コピー/ml) では、治療開始後HIV RNAが減少するのにより時間がかかることがあるが、通常、16週 (4ヶ月) ～24週 (6ヶ月) までには検出限界レベル (50コピー/ml) 以下に到達すべきである¹²⁾。HIV RNA量は、治療開始後検出限界レベル以下となるまでは月1回、検出限界以下となつてからは少なくとも2～3ヶ月に1回、測定すべきである。

E. 治療効果の喪失と薬剤の変更

1. はじめに

治療の変更においては、主治医と患者が決定すべき2つの重要な問題がある。まず、現在投与されている抗HIV薬を変更すべきかどうかという点、次に変更する場合どういう薬剤の組合せにするかという点である。臨床の現場でこれらの判断を下すことは、必ずしも容易ではない。その理由の一つは、最近の治療の目覚ましい進歩と裏腹に、臨床試験などで確認されるべき情報が十分明らかになっていないためである。治療変更における大枠は以下に述べるが、詳細は判断する医師の経験に依らざるを得ない。従って、米国のガイドラインでは要所でHIV感染症に対する診療経験豊富な医師を紹介あるいは意見を求めることを勧めている¹³⁾。

2. どういう時に治療薬の変更を考慮するか。

1) 治療が不十分かどうかの判定。

抗HIV治療の目的は、ウイルス量を検出感度以下(50コピー/ml以下)に抑え込む事である。治療が不十分かどうかを判定するために最も重要な指標は、血漿中HIV RNA量である。明らかな理由がなく、血漿中HIV RNA量が上昇した場合、たとえCD4陽性Tリンパ球数が上昇していても治療が不十分である可能性を考慮する。臨床症状の推移やCD4陽性Tリンパ球数の変化は、治療効果の評価上、血漿中HIV RNA量を補うものに過ぎない。治療が不十分と考える際の具体的な指標を以下に示す。

- ① 通常、血漿中HIV RNA量は治療開始後4週までに1.5~2.0 log₁₀減少するはずである。治療開始後4週で開始前の0.5~0.75 log₁₀以下(約1/3~1/6以下)、あるいは8週でも1 log₁₀以下(1/10以下)までにしか減少しない場合、治療が不十分だと考える。
- ② 治療開始後4~6ヶ月以内に血漿中のHIV RNA量が検出感度以下(50コピー/ml以下)まで減少しない場合、治療が不十分だと考える。その場合、減少率あるいは傾向についても判断材料に加える。
- ③ 治療で一旦血漿中HIV RNA量が検出限界域以下(50コピー/ml以下)まで低下した後、再び検出されるようになった場合。まず、ワクチン接種や感染症など明らかな要因が無いことを確認する。ついで、短期間のうちに再検査して、やはり検出可能かどうかを確認する。2回以上の検査で血漿中HIV RNAが検出感度以上であった場合、治療が不十分だと考える。
- ④ 血漿中HIV RNA量が検出限界以下になっていない場合、治療後の最低値と比較して、血漿中HIV RNA量が再現性ある有意な上昇(3倍かそれ以上)を示した場合、治療が不十分だと考える。
- ⑤ 逆転写酵素阻害薬を2剤投与している場合。この場合、治療の継続も選択枝の一つであるが、一般的には治療が不十分で推奨

されている薬剤の組合せに変更した方がよい。逆転写酵素阻害薬2剤では、推奨されている併用療法に較べて早期治療失敗例が多い。

- ⑥ 2回以上の測定でCD4陽性Tリンパ球数が減少し続ける場合。
- ⑦ 臨床症状の悪化。ただし、重度の免疫不全状態の患者では、治療が良く効いているにもかかわらず、治療の開始後日和見感染症が増悪したり、炎症所見が増悪することがあるので、注意を要する。

2) 治療が不十分と考えた場合の注意点。

・問診や診察により、以下の点を注意深く検討する。

- ① 服薬は確実に行われているか。漠然と何割くらい、何%くらい服薬しているか、という回答では十分ではなく、1週間の間に何度、1ヶ月の間に何度服薬できなかったか、まで問診し、服薬率を把握すること。服薬が確実に行われていなければ、その理由を明らかにする。95%の服薬が行われるか否かで治療成績が異なるという報告もある。
- ② 副作用は無い。下痢、嘔吐、或いはそれらのために患者自身で服薬を調節していないか。
- ③ 薬物間相互作用の可能性は無い。患者の服用している薬剤は全て把握すること。健康食品な

ど常用している品目についても注意する。

- ④ 食事と服薬の関係。不適切な時間に服薬していないか。処方の内容と本人の食事習慣との間で無理のない折り合いはつけられるか。
- ⑤ 抗HIV薬の全服薬歴。処方内容とその時々の服薬遵守の程度。
- ⑥ 患者の病状の把握。
- ⑦ 薬効、投薬歴から考えられる薬剤耐性パターン

・その上で治療効果が不十分である原因を検討する。

- ① 1剤またはそれ以上の薬剤に耐性となったのか？
- ② 薬剤の吸収、代謝に問題があったのか？
- ③ 複数の投薬によって薬物動態が変化したためか？
- ④ 服薬状況が不良であったか、あるいは患者教育が不適切であったために服薬を遵守できなかったのか？服薬を遵守できない精神状況があるのかどうかチェックする事も必要であろう。

3. 薬剤の変更

現時点では処方可能な薬剤に限度があり、治療薬の変更は将来の選択肢を少なくする。従って、治療薬の

変更は慎重にすべきである。治療薬の変更にあたっては、変更後の薬剤の組合せが十分に強力なものかどうか、服薬の煩雑さや起こりうる副作用が耐えられる範囲であるか、服薬遵守ができるかどうか、などを考慮すべきである。欧米の臨床試験では、部分的にでも血漿中HIV RNA量を抑えた方が、全く抑えないよりも臨床的に優れていることが示されている。しかし一方で、将来の薬剤の選択肢を確保したり、十分強力な治療ができないことを理由に変更を保留する場合もあり得る。薬剤変更に際しては、抗HIV治療の経験豊かな専門家に紹介するか、意見を求めることが望ましい。

- ① 服薬が遵守できることを患者・主治医ともに納得の上で変更すること。服薬が遵守できなければ、薬剤変更による効果は期待できないばかりか、新たな耐性ウイルスを生じ、単に将来の選択肢を狭めることもありうる。
- ② 副作用が出現したために投薬内容を変更する場合、副作用の原因と思われる薬剤を同じクラスの薬剤と変更すれば良い。
- ③ 変更にあたっては、可能な限り全ての薬剤を、これまでに投薬されたことがなく、しかも交叉耐性のない薬剤に変更する。

1) 薬剤変更時の選択肢

- ① 抗ウイルス効果は良好だが、副作用や認容性の低下のために変更する場合
→問題となる薬剤だけを、同じク

ラスの中から問題のない薬剤を選んで変更すれば良い。

- ② 抗ウイルス効果は良好だが、推奨された組合せではない場合
→血漿中HIV RNA量を測定しつつ治療を継続するか、薬剤を追加して推奨されている組合せにする。経験的に、多くの専門家は後者を勧めている。
- ③ 推奨されている投薬で失敗した場合
→プロテアーゼ阻害薬では交叉耐性がよく観察されるので、2つの逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬の併用で失敗した場合、3剤とも変更するだけでなく、プロテアーゼ阻害薬として新たな2剤を選ぶ場合もある（例えば、NFV → RTV+SQV-HGC）

表E-1に、投薬を変更するかどうかを考える上での重要な指針をまとめた¹⁴⁾。表E-2に、変更を決定した場合にどうやって薬剤を選ぶかを示した¹⁵⁾。

表E-1. 治療効果が不十分な場合の薬剤変更の指針

1. 変更の基準は、①治療開始直後の血漿中HIV RNA量の減少が不十分な場合、②一旦検出限界域以下にまで低下していた血漿中HIV RNA量が再び測定可能レベルまで上昇してきた場合、③最低値から血漿中HIV RNA量が有意に増加して来た場合、④CD4陽性Tリンパ球が低下した場合である。
2. 1回だけの血漿中HIV RNA量に基づいて投薬変更を決定するのではなく、血漿中HIV RNA量の動きを2～3回確かめた方がよい。
3. 薬剤の認容性の問題なのか、治療効果が不十分なためか。前者であれば、問題の薬剤を変更すれば良い。場合によっては認容性に問題のある薬剤の用量を減じる。
4. 原則として、薬剤が無効な場合、単剤を変更したり単剤を追加してはならない。少なくとも2剤を新規の薬剤にする。できれば新規の3剤以上を用いて全く新しい組み合わせとする。
5. 多くの場合、有効でしかも新しい薬剤の組み合わせは限られている。そういう時には、部分的に抗ウイルス効果が得られていれば、治療を続行する場合もある。
6. 副作用や認容性、服薬遵守などの問題から、抗ウイルス効果が十分ではない初期治療を選ばざるを得ない場合もある。特に、進行した段階の患者でそのようなことがあり得る。抗HIV治療がウイルス学的に失敗し、血漿中HIV RNA量が治療開始前のレベルにまで戻ってしまった上に、治療にも関わらずCD4陽性Tリンパ球数が低下していくような患者で、他に良い治療薬の組み合わせがなければ、抗HIV治療を中止することも選択肢の一つになる。
7. プロテアーゼ阻害薬2剤の併用（2PI）、あるいは非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬をプロテアーゼ阻害薬と併用する（NNRTI+PI）方法についての臨床的知見はまだ限られている。薬の認容性に問題がある症例や、薬剤耐性が疑われる症例において、2PIやNNRTI+PIを考慮する場合もあり得る。
8. 以前使用していた薬剤を再び使用するメリットについても知見は少ない。薬剤耐性ウイルスの出現が疑われる際、耐性検査によって有用な情報が得られる場合がある。しかし、耐性検査は、表現型検査（Phenotypic assay）であろうと、遺伝子型検査（Genotypic assay）であろうと、耐性ウイルスが少数である場合、検出できない。従って、薬剤変更にあたって耐性検査を用いた場合、耐性があるという情報の方が、耐性がないという情報より信頼性がある。
9. ノービア（ritonavir：RTV）とクリキンパン（indinavir：IDV）には高い交叉耐性があるため、治療失敗に際し、RTVからIDVへの変更、あるいは、その逆も避けるべきである。
10. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）には高い交叉耐性があり、NNRTI同士で薬剤変更を考慮してはいけない。
11. 薬剤を変更すべきかどうか、何に変更すべきかなどの決定には経験が必要である。HIV感染症の治療経験が少ない医師は、患者を紹介する、助言を得る、などの方法で、HIV感染症の専門医からの援助を受けることが望ましい。

表E-2. 抗ウイルス療法に失敗した患者に勧められる組み合わせ

これまでの治療	今後の治療（掲載順は優先順位ではない）
2NRTIと NFV RTV IDV SQV	新たなNRTI2剤と RTVかIDVかSQV+RTVかNNRTI+RTVかNNRTI+IDV SQV+RTVかNFV+NNRTIかNFV+SQV SQV+RTVかNFV+NNRTIかNFV+SQV RTV+SQVかNNRTI+IDV
2NRTIとNNRTI	新たなNRTI2剤とPI1剤
2NRTI	新たなNRTI2剤とPI1剤 新たなNRTI2剤とRTV+SQV 新たなNRTI1剤とNNRTI1剤とPI1剤 PI2剤とNNRTI1剤
1NRTI	新たなNRTI2剤とPI1剤 新たなNRTI2剤とNNRTI1剤 新たなNRTI1剤とNNRTI1剤とPI1剤

NRTI：ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬
 NNRTI：非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬
 PI：プロテアーゼ阻害薬

*PI同士の併用、PIとNNRTIの併用については、薬物間相互作用が個々のケースで異なるので、十分な知識と経験、新しい情報が必要である。

2) 薬剤耐性の考え方

① 薬剤耐性の成立機序と耐性変異

薬剤耐性ウイルスは、薬剤存在下で増殖する能力を持つため、薬剤存在下で選択されてくるウイルスである。原則として、逆転写酵素阻害薬の存在下で増殖する耐性ウイルスは、逆転写酵素遺伝子に突然変異を持つウイルスであり、プロテアーゼ阻害薬の存在下で増殖する耐性ウイルスは、プロテアーゼ遺伝子に突然変異を持つウイルスである。後者の場合、例外的にプロテアーゼの基質となる部位の突然変異であることもある。図E-1-(1)にHIVの遺伝子の概略を示す。

HIVの逆転写酵素は、逆転写酵素遺伝子の塩基配列に基づいて翻訳される。実際に活性を持つ逆転写酵素は、440個のアミノ酸からなる分子量51Kの蛋白質(p51)と560個のアミノ酸からなる分子量66Kの蛋白質(p66)とのヘテロ2量体(heterodimer)として存在する。p51とp66はアミノ酸末端側が同一で、p51はp66のカルボキシ末端にある120アミノ酸を欠く。この部分はRnase H活性(RNA鎖とDNA鎖のハイブリッドからRNA鎖を削る活性)を持つ領域である。従って、本来の逆転写活性(RNAを鋳型にDNAを合成する活性)はアミノ酸配列の1~440にあり、逆転写酵素阻害薬によって選択を受ける薬剤耐性ウイルスは、この部分にアミノ酸変異を持つ。図E-1-(2)にヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬によって選択される変異ウイルスのマップ(変異アミノ酸の位置)

を、図E-1-(3)に非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬によって選択される変異ウイルスのマップを薬剤別に示す。

HIVのプロテアーゼは、99個のアミノ酸からなる分子量10Kの蛋白質が2量体となって活性をあらわす。プロテアーゼ阻害薬の存在下では、プロテアーゼ遺伝子の中にアミノ酸変異を伴ったウイルスが選択的に増殖する。図E-1-(4)にプロテアーゼ阻害薬によって選択される変異ウイルスのマップを薬剤別に示す。

② 薬剤耐性検査

薬剤耐性検査には、遺伝子型を調べて上記の変異アミノ酸を見つける遺伝子型検査(genotypic assay)と薬剤存在下でウイルスの増殖をみる表現型検査(phenotypic assay)がある。Genotypic assayは、比較的検査法が簡便で既に日本でも実施されている(保険未適用)。現在ある多くのものは、得られた遺伝子配列を図E-1に示すような図表と見比べて、耐性を推測するものであるが、大量のデータベースに基づいて遺伝子配列の結果から表現型をコンピューター解析する仮想表現型検査(virtual phenotype)も、欧米では一部実用化されている。

Phenotype assayは、数多くの薬剤の濃度勾配を準備し、その中で増殖能を野生型のウイルスと比較するものである(保険未適用)。検査が煩雑なこと、精度管理が難しいことから、欧米ではほぼ2社の独占で実用化されている。

耐性の有無を遺伝子レベルで検

索することは有用であるが、その解釈には十分な経験を要する。薬剤耐性ウイルスが出現した患者においても、通常野生型のウイルスや耐性の程度の軽いウイルスが共存している。薬剤が投与されなくなると、増殖速度の速いウイルスが多数派になってしまう。従って、耐性検査のためのサンプル採取は、薬剤継続中に行うべきである。現在の技術では、共存するウイルスのうち少数派を検出するのはきわめて難しい。ウイルスの検査において「耐性あり」との検査結果の方が、「感受性あり」という結果より信憑性がある。耐性を示す遺伝子の変化があれば、その薬剤やその薬剤に交叉耐性を示す薬剤の投与は有効ではないだろうと推測される。しかし、耐性を示す遺伝子の変化がなく見かけ上感受性と判定されても、検出できないレベルの耐性ウイルスが存在しているかもしれない。従って、「感受性あり」という耐性検査結果を鵜呑みしてはいけない。また、血漿中の耐性ウイルスを検出するためには、通常、500~1,000コピー/ml以上の血漿中HIV RNAの存在が必要である。

耐性検査は有用であるが、上記のようにその解釈は難しい。耐性検査の解釈にあたっては、患者の服薬歴や服薬遵守の程度などの情報を元に専門家に相談することが望ましい。